緒言

レナリドミドは米国 Celgene 社が創製した免疫調節薬である。構造はサリドマイドに類似し、化学合成により製造され、カプセル製剤として経口投与される。その薬理作用としては、造血器腫瘍細胞の増殖抑制作用、T 細胞や NK 細胞を介した免疫賦活作用、血管内皮細胞の遊走や接着阻害又は微小血管形成阻害による血管新生抑制作用、$CD34^{+}$造血幹細胞による胎児ヘモグロビン産生促進作用、単球からの炎症性サイトカイン産生抑制作用などを有する。本邦で、レナリドミドは「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として 2010 年 6 月 25 日に製造販売承認を取得し、「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」の効能・効果で 2010 年 8 月 20 日に承認事項一部変更承認を取得している。また、2015 年 12 月 21 日に未治療の多発性骨髄腫を含む「多発性骨髄腫」を効能・効果として承認事項一部変更承認を取得した。

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）は悪性リンパ腫の 1 つであり、世界保健機関（WHO）分類（2008 年）では成熟 T/NK 細胞腫瘍に分類される（Swerdlow, 2008）。ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）プロウイルスが腫瘍細胞 DNA に単クローン性に組み込まれている末梢性 T 細胞腫瘍であり、HTLV-1 が免疫系細胞（特に $CD4^{+}$T 細胞）に感染し、当該細胞を単クローン性に増殖させることにより、正常な免疫系細胞が障害され、細胞性免疫不全に陥る。ATL では他のリンパ腫に比べると腫瘍細胞の増殖と拡がりが高度であるため免疫不全が強く、特殊な感染症や日和見感染症を合併する。また、腫瘍化した細胞の臓器や組織への浸潤により、多彩な症状が発現する。その症状としては肝脾腫や腹腔リンパ節腫による黄疸や腹部膨満感、皮膚浸潤による皮疹などが認められる（押味 和夫, 2009；木下 研一郎, 2003）。

ATL は臨床病態の特徴から急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の 4 つに分類され、その予後は病型により大きく異なる（Shimoyama, 1991）。くすぶり型や慢性型は比較的安定した状態が続くが、急性型やリンパ腫型へ移行（急性転化）した後は週単位で病状が進行し、予後は極めて不良である。最近の報告による各病型の生存期間中央値は、急性型 8.3 ヵ月、リンパ腫型 10.6 ヵ月、慢性型 31.5 ヵ月、くすぶり型 55.0 ヵ月であった（Katsuya, 2015）。一般に、くすぶり型及び予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値、又は血清アルブミン低値）を有さない慢性型は「低悪性度」、急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型は「高悪性度」に大別され、治療方針が決定される。通常、治療の対象となるのは高悪性度 ATL である。

ATL に対する治療法として、National Comprehensive Cancer Network®（NCCN）による治療ガイドライン（NCCN, 2016）や造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会, 2013）のいずれでも明確な標準治療法は確立されておらず、臨床試験への参加等が推奨されている。未治療の ATL 患者に対する初期治療として多剤併用化学療法が施行されるが、日本臨床腫瘍研究グループ リンパ腫研究グループ主導の臨床試験で最良の治療成績を示した modified LSG15 療法でも 1 年生存率は 28%で、多くの患者が 1 年以内に再発又は病勢進行する（Tsukasaki, 2007）。また、初期治療が奏効し、全身状態が良好で適切なドナーが見つかった場合には、同種造血幹細胞移植の施行も検討されるが、移植関連死のリスクが高い上、移植によっても再発する患者は多い。さらに、本邦では 2014 年にモガムリズマブが抗悪性腫瘍薬との併用で化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL を含む「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果を取得している。その治療効果として、モガムリズマブと modified LSG15 療法との併用での無増悪生存期間の中央値が 8.5 ヵ月とのデータがあるが（Ishida, 2015）、承認後間もないことから、当該治療を受けた未治療の ATL 患者でのその後の再発や病勢進行に関する十分なエビデンスレベルの報告が得られている段階ではない。

そして、上記のような初期治療後に再発又は病勢進行した ATL に対してはサルベージ療法が実施される。サルベージ療法としては、2012 年にモガムリズマブが「再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果で製造販売承認を取得しているが、当該治療によっても無増

悪生存期間の中央値は 5.2 ヵ月、全生存期間の中央値は 13.7 ヵ月であり（Ishida, 2012）、再発又は病勢進行した ATL は依然として予後不良である。その他、非ホジキンリンパ腫の二次治療法として従来より用いられる各種化学療法が試みられているが、そのまとまった報告はなく、効果は明らかではない。このように、再発又は病勢進行した ATL 患者に対する治療法は未だ十分ではないことから、当該患者に対する有効な治療選択肢の開発及び充実は ATL の治療上極めて重要な課題であり、新規薬剤の開発が早急に望まれている。

ATL に対するレナリドミドの臨床開発としては、まず 2010 年より治療歴のある日本人の ATL 患者及び末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 1 相試験（CC-5013-ATLL-001 試験）を開始した。当該試験では多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いて、レナリドミドの単独療法での最大耐量（MTD）、安全性、有効性、薬物動態を検討した。その結果、MTD は 25 mg の 1 日 1 回連日投与と判断された。当該試験の結果を受けて、2012 年より化学療法治療歴がある再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象とした国内第 2 相試験（CC-5013-ATLL-002 試験）を開始した。当該試験でのレナリドミドの用法・用量は 25 mg の 1 日 1 回連日投与とし、多施設共同非対照オープンラベルデザインを用いてレナリドミドの有効性及び安全性を評価した。その主解析の結果、主要評価項目である奏効割合は良好であり、安全性も忍容可能な範囲内であると考えられた。

以上、再発又は病勢進行した ATL 患者に対する治療法が十分ではないという医療実態、及びレナリドミドの臨床試験で得られた良好な試験成績を考慮すると、レナリドミドは本邦で、当該 ATL 患者に対する新たな治療薬として期待でき、有用な治療選択肢の一つになると考えられる。よって、以下の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

効能・効果	再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫
用法・用量	通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。